AUS DEM PHARMAKOLOG. INSTITUT DER UNIVERSITÄT BERN.

Beitrag zur Toxikologie der Mandelsäure

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doctor medecinae

der Universität Bern

VORGELEGT VON

KONRAD MEIER, Olten

BERN 1940
BUCHDRUCKEREI, Ste CATHERINE
51, Tempelhof, Brügge (Belgien)

AUS DEM PHARMAKOLOG. INSTITUT DER UNIVERSITÄT BERN.

Beitrag zur Toxikologie der Mandelsäure

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doctor medecinae

der Universität Bern

VORGELEGT VON

KONRAD MEIER, OLTEN

BERN 1940
BUCHDRUCKEREI, STE CATHERINE
51, Tempelhof, Brügge (Belgien)

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. E. Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
Prof. Klaesi

Bern, den 10. Mai 1939.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Verschiedene Beobachtungen, die bei der Durchführung der Mandelsäuretherapie gemacht wurden, veranlassten vorliegende Arbeit.

Besonders einige Fälle mit Coliinfektion der Harnwege, bei denen die Kur mit Mandelsäure in der üblichen Dosierung durchgeführt wurde, zeigten deutliche toxische Nebenerscheinungen. Schon in den ersten Tagen nach der Zufuhr des Präparates traten gastrische Symptome (Uebelkeit & Erbrechen) auf. Trotzdem wurde die Therapie weitergeführt. Einmal erschien ein Icterus, begleitet von Herzbeschwerden (Frequenzsteigerung, schlecht gefüllter Puls). Nach Absetzen des Medikamentes ging der Icterus zurück.

Diese Beobachtung veranlasste mich, die *Frage* zu klären, *ob die Mandelsäure & ihre Salze vielleicht eine toxische Wirkung auf die Leber haben könnten*. In der Literatur konnten hierüber keine Angaben gefunden werden.

Die Klärung der gestellten Frage wurde in Versuchen am Kaninchen gesucht.

Die Frage besitzt auch eine gewisse praktische Bedeutung, da bei schon bestehender Leberschädigung die Mandelsäuretherapie nicht am Platze wäre.

Geschichte der Mandelsäuretherapie

Diese neue Behandlungsart der Harnweginfektionen stammt aus der englisch-amerikanischen Medizin.

Helmholz & Clark (Mayo-Klinik) führten 1931 die *ketogene Diät* bei Infektion der Harnwege ein. Die Beobachtung, dass der Urin von acidotischen Diabetikern & von epileptischen Patienten, die mit ketogen wirkender Kost behandelt wurden, weniger zu bakterieller Zersetzung neigte, brachte sie auf den Gedanken diese Kost auch bei

Patienten mit Urininfektionen auszuprobieren. Die ketogene Diät besteht darin, Obst, Gemüse & Kohlehydrate weitgehend auszuschalten; Eiweiss & Fett dagegen in reichlichen Mengen zuzuführen. Es kommt zum Auftreten unverbrannter Fettsäuren im Stoffwechsel bzw. die Ausscheidung derselben im Urin. Diese Diät bewirkte in vielen Fällen eine auffallend schnelle Klärung des getrübten Harns & die Abtötung der Keime. Trotz diesen Erfolgen wurde die ketogene Diät bald wieder verlassen, da sie oft schlecht vertragen wird & in der Allgemeinpraxis wegen der strengen Kostüberwachung nicht leicht durchzuführen. ist. Anfangs wurden die Heilerfoge der verstärkten Harnacidität zugeschrieben. FULLER (London, 1933) gelang der Nachweis, dass die bactericide Wirkung des Urins bei der ketogenen Diät nicht allein auf der Acidität beruhen müsse, sondern dass diese Eigenschaft zum grössten Teil auf den Gehalt an *β-Oxy-Buttersäure* zurückzuführen sei. Diese tritt bei der ketogenen Kost neben Aceton & Acetessigsäure in Harne auf. WELLS bestätigte diese specifisch keimtötende Wirkung der β-Oxy-Buttersäure, indem er sie zu Blasenspülungen gebrauchte. Die orale Anwendung der β-Oxy-Buttersäure scheiterte daran, dass die Säure beim Stoffwechselgesunden restlos bis zu CO_2 & H_2O verbrannt wird.

Aceton & Acetessigsäure haben nur eine schwache bactericide Wirkung. Es wurden noch weitere Säuren wie die Propion-, die Milch-, die Brenztrauben-, die Benzoe- & die Hippursäure geprüft.

ROSENHEIM (London, 1935) stiess dann bei seinen Versuchen auf die Phenyloxyessigsäure = *Mandelsäure*. Diese organische Säure wird im Urin wieder ausgeschieden & entwickelt eine hohe bactericide Kraft. ROSENHEIM glaubt noch, dass die Mandelsäure den Körper ohne Umwandlung passiere, was dann durch die Arbeiten von Scholz & Montenbruck widerlegt wurde (s. weiter unten).

Rosenheim gebrauchte anfänglich folgende Mischung :

3 gr. Mandelsäure auf 30 ccm. Wasser
1.6 gr. Natrium bicarbon.
Zitronensaft

diese Menge wird 4 × tägl. gegeben.

Später wurde statt der Mandelsäure ihr Natriumsalz genommen, das wohlschmeckender ist. Um die Acidität des Harns zu steigern, werden gleichzeitig täglich 8.0 gr. Ammoniumchlorid gegeben, verteilt in 8 Dosen. Die Erfolge, die Rosenheim mit der Mandelsäuretherapie an Patienten mit Harnweginfektionen (ohne Stenose) erreichte, waren ermutigend. Er konnte eine Heilungsquote von

71 % bei unkomplizierten Infektionen und von
60 % bei Einrechnung der komplizierten Fälle feststellen.

Der Urin wird innert 12-21 Tagen als steril befunden. Die Schmerzen verschwinden; die Zahl der Miktionen nimmt ab. Bei zu kurzer Behandlung mit Mandelsäure können jedoch Rückfälle auftreten. Der Urin muss immer kontrolliert werden, da die Gefahr einer Nierenreizung besteht. Hooling & Platt berichten über weitere günstige Resultate der neuen Therapie. Sie probierten das Ammoniumsalz der Mandelsäure aus & fanden, dass dieses ebenso wirksam ist wie das Natriumsalz. Dabei hat es noch den Vorteil, dass das unangenehme Ammoniumchlorid nicht gegeben werden muss. Zu guten Erfolgen kommen auch : Lyon & Dunlop, Carroll, Lewis & Kappel, Cubitt, Schovanec & Zadina, Schnohr & Johansen. Hryntschak führte auch noch das Calciumsalz der Mandelsäure in die Therapie ein.

Schmuck äussert sich über seine Erfahrungen mit der Mandelsäure bei Pyurieen im Kindesalter. Es zeigte sich, dass das Kind keine so ausgesprochene Säuerung des Urins zeigt, wie dies bei den Erwachsenen der Fall ist; dies ist wohl auf den rascheren & intensiveren Stoffwechsel beim Kinde zurückzuführen.

In einer weiteren Arbeit des deutschen Schrifttums berichtet Kunstmann über die Erfolge der Mandelsäuretherapie. Er konnte bei seinen Fällen eine überraschend kurze Behandlungsdauer von 3-8 Tagen feststellen. Das Ammoniummandelat wurde besser vertragen als das Calciumsalz, bei dem eher Erbrechen & Uebelkeit auftraten. Die Therapie wurde auch hier in Tagesdosen von 12.0 gr. durchgeführt. In einigen Fällen genügten auch kleinere Mengen.

Scholz führt allerdings in seiner Arbeit an, dass die klinischen Erfolge bei kritischer Betrachtung nicht immer überzeugend seien.

Nebenerscheinungen der Mandelsäuretherapie

Schon Rosenheim stellte bei einigen Patienten fest, dass unter dem Einfluss der Mandelsäuretherapie im Urin hyaline & granulierte Zylinder, Erythrocyten & auch Eiweiss auftreten können. Nach Aussetzen des Medikamentes verschwanden diese pathologischen Harnbestandteile wieder. Anfänglich schrieb der Autor diese Nierenreizung eher dem Ammoniumchlorid als der Mandelsäure zu.

Holling & Platt beschreiben ebenfalls das Auftreten der gleichen Urinbefunde.

Chaplin führt in der Literatur einen Fall an, bei dem im Verlaufe

der Mandelsäuretherapie folgende Nebenerscheinungen auftraten : Es handelte sich um ein 17 jähriges Mädchen mit Colicystitis, dem täglich 3 mal 3.0 gr. Natriummandelat zusammen mit 2.0 gr. Ammoniumchlorid gegeben wurden. Schon im Beginn trat Erbrechen auf & am 10. Tage klagte die Patientin über starke Schmerzen in der Nackenmuskulatur. Am folgenden Tag zeigte sich eine Urticaria, die am nächsten Tage wieder verschwand. Zu den Nackenschmerzen treten noch solche in der Beinmuskulatur hinzu. Trotzdem die Therapie infolgedessen vorzeitig abgebrochen werden musste, besserte sich die Cystitis dennoch.

Lyon & Dunlop fanden bei Anwendung der Mandelsäurebehandlung folgende Nebenerscheinungen : Spuren von Eiweiss & vereinzelte Zylinder im Urin, Brechreiz & Ohrensausen. Bei Kindern traten nach Newns & Wilson Diarrhoen & Erbrechen auf. Wie schon oben erwähnt, stellte Kunstmann fest, dass das Ammoniummandelat viel weniger zu Erbrechen führt als das Calcium amygdalicum.

Als die einzige *Kontraindikation* findet sich in der Literatur die funktionelle *Niereninsuffizienz* mit Erhöhung des Reststickstoffes.

Allgemeines über die Mandelsäure

Zu Beginn der Mandelsäuretherapie bestand die Ansicht, dass diese organische Säure den Körper unverändert durchwandere. Rosenheim selbst war noch davon überzeugt & stützte seine Ansicht auf eigene Versuche & auf die Arbeiten von Schotten & Knoop. Die beiden Letzteren führten Hunden Mandelsäure zu & konnten dieselbe wieder qualitativ nachweisen. Rosenheim fand aber bei einer Zufuhr von 5.0 gr. am Hund im Harne nur 2.0 gr. Scholz & Montenbruck brachten dann durch ihre quantitativ genauen Untersuchungen die Annahme, dass die Mandelsäure unangegriffen den Körper passiere, ins Wanken. Es wurden von Scholz Versuche am Menschen durchgeführt. Die Versuchsperson erhielt innert 48 Stunden 40 gr. einer Ammoniummandelatlösung (= 60 % Mandelsäure) in 6 gleichen Portionen, also total 24.0 gr. Mandelsäure. Vonseiten der Versuchspersonen traten keine Beschwerden auf. Die Ausscheidung der Mandelsäure fand innerhalb 6 Stunden statt. Es konnte nachgewiesen werden, dass neben der Mandelsäure noch Benzoylameisensäure auftrat. Quantitativ lag das Verhältnis so : 3.1 gr. Benzoylameisensäure & 17.2 gr. racemische Mandelsäure (davon 1.13 gr. der l-Mandelsäure).

Die Benzoylameisensäure entsteht durch Oxydation der Mandelsäure :

$C_6H_5CHOHCOOH \rightarrow C_6H_5COCOOH$. Benzoylameisensäure wurde schon früher von NEUBAUER im Urin festgestellt & zwar nach Verfütterung von Phenylaminoessigsäure. DAKIN & DUDLEY zeigten, dass bei Durchströmung an überlebenden Hundelebern mit Benzoylameisensäure aus dieser l-Mandelsäure, Benzoesäure & Aminophenylessigsäure gebildet werden. Es wäre nun möglich, dass die zugeführte Mandelsäure im Organismus primär vollständig zu Benzoylameisensäure oxydiert & diese dann sekundär wieder teilweise in Mandelsäure reduziert würde.

Die Befunde von Scholz bestätigte dann Montenbruck in seiner Arbeit, indem er noch ausgedehntere Versuche an Hunden unternahm.

Diese Versuche zeigen uns, dass die Mandelsäure nur zum Teil wieder im Urin erscheint & ein anderer Teil in Benzoylameisensäure umgewandelt wird. Die Benzoylameisensäure wirkt im Urin jedoch auch bactericid.

Die Mandelsäure stellt eine ziemlich starke Säure dar; sie greift in freier Form die Magenschleimhaut an & führt bei genügender Konzentration zur Verätzung. Es werden daher nur ihre Salze verwendet, die in viel geringerem Grade auf die Mucosa einwirken.

Die *keimtötende Wirkung* bezieht sich vor allem auf die Colibacillen. Aber auch auf folgende Krankheitserreger konnte sie nachgewiesen werden :

Aerobacter, Proteus, Pseudomonas, Alcaligenes, Salmonella, & Shigella. Im allgemeinen ist die bactericide Wirkung der Mandelsäure auf die Kokken wenig ausgeprägt.

COOK & BUCHTEL fanden bei ihren Versuchen, dass der Streptococcus faecalis ebensogut wie Bacillen zu beeinflussen ist.

VERSUCHE

Zu den Versuchen wurden verwendet :

Acidum amygdalicum	$C_6H_5CHOHCOOH$
Ammonium amygdalicum	$C_6H_5CHOHCOONH_4$
Calcium amygdalicum	$(C_6H_5CHOHCOO)_2Ca$

Als Kriterium der Leberschädigung sollte die Bilirubinbestimmung nach Hijmans van den Bergh durchgeführt werden. Im Kaninchenblut findet sich normalerweise sehr wenig oder kein Bilirubin. In keiner Versuchsreihe konnte Auftreten von Gallenfarbstoff nachgewiesen werden, weshalb dann auch die histologische Untersuchung der Lebern der Versuchstiere herangezogen werden musste.

Es wurden folgende Versuche gemacht :

1. Akute Intoxikation am Kaninchen
2. Chronische Intoxikation am Kaninchen
3. Bestimmung der Toxicitätsgrenze an der Ratte.

1. — Akute Intoxikation.

4 Kaninchen werden mit hohen Dosen von Mandelsäure behandelt. 1 Tier erhält das Ammoniumsalz. Vorher wird jeweils die Bilirubinreaktion vorgenommen, die negativ ausfiel. Die Lösung wird den Tieren vermittels einer Magensonde zugeführt.

1. *Tier* Gewicht : 2.560 kg.
pro kg. 10.0 gr. Acid. amygdal. Total : 25.6 gr.
Das Tier ist am folg. Morgen tot.
Sektion : Grosse Perforation des Magens; die Mucosa ist gerötet. Die Leber gut durchblutet.
Die *histolog. Untersuchung* (1) der *Leber* ergibt eine feintropfige Verfettung der Leberzellen & der Sternzellen, bes. in den peripheren Läppchenteilen.

2. *Tier* Gewicht : 2.400 kg.
pro kg. 5.0 gr. Acid. amygd. Total : 12.0 gr.
Exitus am folgenden Tag.
Sektion : Periton. parietale leicht gerötet. Perforation des Magens. Klares Exsudat in der Bauchhöhle. Dünndarm anämisch, grau-braun marmoriert. Die Magenmucosa ist gerötet, an einigen Stellen abgehoben. Die Leber zeigt gute Blutfülle.

3. *Tier* Gewicht : 4.700 kg.
pro kg. 3.0 gr. Acid. amygd. Total : 14.1 gr.
Am folg. Morgen Exitus.
Sektion : Der Magen ist an der grossen Curvatur perforiert. Das Gewebe der Magenwand ist leicht einreissbar, matschig. In der Bauchhöhle findet sich stinkendes trübes Exsudat. Die Leber ist erhöht brüchig.

4. *Tier* Gewicht : 2.320 kg.
pro kg. 2.0 gr. Acid. amygd. Total : 4.64 gr.
Das Tier ist am folg. Morgen sehr matt, kurzatmig. Am 3. Tag tritt der Exitus ein.
Sektion : kleine Perforation des Magens; wenig trübes Exsudat in der Bauchhöhle. Magenschleimhaut gerötet, mit kleinen Blutpunkten. Leber gut durchblutet.

5. *Tier* Gewicht : 2.800 kg.
pro kg. 5.0 gr. Ammon. amygd. Total : 14.0 gr.
Exitus am 2. Morgen.
Sektion : Die Därme sind leicht gerötet. Die Magenwand ist intakt; die Mucosa auf der ganzen Fläche gerötet, teilweise kleine Blutungen. Stellenweise wenig Fibrinauflagerungen.

(1) Dem Pathologischen Universitätsinstitut in Bern (Direktor : Prof. Dr. C. Wegelin) bin ich für die Durchführung der histlogischen Untersuchungen zu Dank verpflichteit.

Histolog. Untersuchung der *Leber :* Verfettung der Leberzellen in den zentralen Läppchenteilen, ebenso der Kupffer'schen Sternzellen. In den Glisson'schen Scheiden finden sich viele eosinophile Leukocyten.

Zusammenfassend können wir feststellen : Die einmalige perorale Zufuhr von Mandelsäure in grossen Dosen (2.0, 3.0, 5.0, 10.0 gr. pro kg. Gewicht) erzeugt eine *Veratzung der Magenschleimhaut*, die tiefer greifend schliesslich zur Perforation führt. In der *Leber* tritt eine deutliche *Verfettung* der Leberzellen auf, besonders aber auch der Kupffer'schen Sternzellen. Das Ammonium amygdalicum vermag die Mucosa des Magens nicht so stark zu verätzen, dass es zur Perforation kommt; es ruft ebenfalls eine Verfettung der Leber hervor.

Ein Ansteigen d.h. Auftreten von Bilirubin konnte jedoch im Herzblut der toten Kaninchen nicht nachgewiesen werden.

2. — Chronische Intoxikation.

I. *Versuchsreihe.* Kurzdauernde tägliche Zufuhr von Mandelsäure (1 Tier) & von Ammoniummandelat (3 Tiere). Vor der Behandlung konnte kein Bilirubin nachgewiesen werden.

1. *Tier* Gewicht : 2.900 kg.
pro kg. 0.5 gr. Acid. amygd. Total tägl. 1.45 gr.
2. Tag Gewicht : 2.740 kg.
3. Tag Gewicht : 2.620 kg.
Bilirubin : negativ.
4. Tag Exitus.
Sektion : Magen intakt. Kein Exsudat in d. Bauchhöhle. Därme bräunlichgrau. Magenmucosa gerötet, z. Teil abgehoben, mit Blutungen.
Leber dunkelrot, blutreich.
Histolog. Untersuchg. d. Leber : Kupffer'sche Sternzellen ziemlich oft verfettet ebenso die Leberzellen in der Peripherie d. Läppchen. In den Glisson'schen Scheiden neutrophile & bes. eosinophile Leukocyten.
Magen : Blutungen in der Mucosa; teilweises Fehlen des Drüsenepithels.

2. *Tier* Gewicht : 3.390 kg.
pro kg. 0.1 gr. Ammon. amygd. Total tägl. 3.4 gr.
2. Tag Gewicht : 3.230 kg.
3 Tag Gewicht : 3.125 kg.
Bilirubin : negativ.
4. Tag Exitus.
Sektion : Magen intakt. Därme blass. Magenmucosa ist blass. Leber dunkelrot, blutreich.
Histolog. Untersuchg. d. Leber : Kupffer'sche Sternzellen stark verfettet. Zentrale & periphere Leberzellen oft mittelgross-bis grosstropfig verfettet.

3. *Tier* Gewicht : 3.490 kg.
pro kg. 1.4 gr. Ammon. amygd. Total tägl. 4.9 gr.
2. Tag Gewicht : 3.190 kg.

3. Tag Gewicht : 3.090 kg.
Bilirubin : negativ.

4. Tag Exitus.
Sektion : Magen intakt, stark gedehnt. Mucosa z. Teil mit Blutungen & Arrosionen. Därme blass, grau-braun marmoriert.
Leber dunkelrot, blutreich.
Histol. Untersuchg. d. *Leber :* Periphere Leberzellen meist mittelgross-bis grosstropfig verfettet, ebenso Verfettung der Sternzellen. In den Glisson'schen Scheiden reichlich Lymphocyten.
d. *Magens :* Magenschleimhaut enthält einige Blutungen.

4. *Tier* Gewicht : 3.530 kg.
pro kg. 1.8 gr. Ammon. amygd. Total tägl. 6.4 gr.

2. Tag Gewicht : 3.260 kg.
Bilirubin : negativ.

3. Tag Gewicht : 3.110 kg.
Das Tier ist matt, kraftlos. Nach der Zufuhr der Lösung tritt ca. 5 Min. später der Exitus ein.
Sektion : Magen intakt, stark gefüllt mit Speiseresten & der zugeführten Lösung; Pylorus krampfartig geschlossen. Magenmucosa gerötet & arrodiert. Därme blass, grau-braun. Leber dunkelrot.
Histolog. Untersuchg. d. *Leber :* Die zentralen Sternzellen sind wenig, die peripheren sehr stark verfettet. Die Leberzellen enthalten viele kleine Fettröpfchen. In den Glisson'schen Scheiden oft einige eosinophile Leukocyten.
d. Magens : Drüsenepithel fehlt oft, Gewebe z. Teil nekrotisch. Stroma dicht infiltriert mit Neutrophilen. Gastritis acuta.

Im Herzblut der toten Tiere konnte kein Bilirubin nachgewiesen werden. Die Mandelsäure sowohl wie ihr Ammoniumsalz führen zu einer Schädigung der Magenmucosa mit Blutungen, Entzündung & sogar Nekrosen. Es tritt ebenfalls eine deutliche *Verfettung der Leberzellen & der Kupffer'schen Sternzellen* auf. Auch das Bindegewebe der Leber reagiert; es finden sich dort Lymphocyten, neutrophile & besonders eosinophile Leukocyten.

II. *Versuchsreihe.* Hier wird den Versuchstieren während einer länger dauernden Zeit (14-18 Tage) Ammoniummandelat verabreicht. Es wird mit kleinen Dosen (0,5; 0.4; 0.3 gr.) begonnen; je zwei Tiere bekommen die gleiche Menge pro kg. Gewicht.

Da das Gewicht im Anfang ziemlich stabil blieb & sich keine Intoxikationserscheinungen bemerkbar machten, wurden die Dosen langsam gesteigert.

2 Tiere erhielten das Calciumsalz.

Vor Beginn der Versuche wurde die Bilirubinreaktion angestellt, die jedoch überall negativ ausfiel.

Die Versuche mit länger dauernder Zufuhr von Ammonium- & Calciumandelat ergaben folgende *Resultate :*

1. Tier				2. Tier	
Gewicht	Tägliche Zufuhr	Ammon. amygdal. pro Kg. Gewicht	Tag	Gewicht	Tägliche Zufuhr
1.980 kg.	1.0 gr.	*0.5 gr.*	1.	1.780 kg.	0.9 gr.
1.975 kg.			2.	1.770 kg.	
2.000 kg.			3.	1.800 kg.	
1.990 kg.	1.39 gr.	0.7 *gr.*	4.	1.815 kg.	1.2 gr.
2.000 kg.			5.	1.820 kg.	
Bilirubin : negativ				Bilirubin : negativ	
2.045 kg.			6.	1.840 kg.	
2.070 kg.	1.86 gr.	0.9 *gr.*	7.	1.970 kg.	1.77 gr.
2.070 kg.			8.	1.950 kg.	
2.095 kg.	2.10 gr.	1.0 *gr.*	9.	2.000 kg.	2.00 gr.
Bilirubin : negativ				Bilirubin : negativ	
2.080 kg.	2.50 gr.	*1.2 gr.*	10.	1.930 kg.	2.32 gr.
2.130 kg.	3.20 gr.	*1.5 gr.*	11.	1.925 kg.	2.89 gr.
2.140 kg.			12.	1.880 kg.	
Bilirubin : negativ				Bilirubin : negativ	
1.900 kg.	—		13.	1.860 kg.	
Das Tier wird am			14.	1.820 gk.	
13. Tg. getötet.			15.	1.830 kg.	—
				Bilirubin : negativ	
Sektion : Magen intakt, Mucosa ist stark gerötet bes. im Fundus. Därme o.B.			16.	1.910 kg.	—
			17.	1.930 kg.	—
Histol. Untersuchg. d. *Niere :* Hauptstücke sind stark trüb geschwellt.			18.	1.980 kg.	—
				Vom 15. Tg. an wird kein Ammon. mandelat mehr zugeführt.	
d. *Leber :* Leberzellen stark trüb geschwellt; Sternzellen verfettet. Lymphocyteninfiltrate in den Glisson'schen Scheiden.				Tötung d. Tieres am 18. Tg.	
				Sektion : Magen intakt; Mucosa gerötet, mit Blutungen. Die Leber ist stark blythaltig, mit gelblichen Stellen bes. in den Randpartieen. Nierenzeichnung etwas verwischt, keine makroskop. sichtbare Blutg.	

Bilirubin im Herzblut : negativ

Wie der tägliche Gewichtsvergleich zeigt, nahmen die meisten Tiere zu Beginn der Behandlung etwas an Gewicht zu, da mit kleinen Dosen begonnen wurde; dieselben wurden dann im weitern Verlauf gesteigert. Zudem waren es alles ziemlich junge Tiere.

Bilirubin konnte trotz immerwährender Kontrolle in keinem Falle nachgewiesen werden.

Die Sektion ergab bei allen Tieren eine deutliche Schädigung der Magenschleimhaut (Entzündung & kleine Blutungen). Die Mucosa des Kaninchens, dem die Calciummandelat-Lösung zugeführt wurde, wies eine deutlich schwächere Entzündung auf.

Die histologische Untersuchung der Lebern ergab eine *feintropfige Verfettung der Leberzellen*, meist in der Peripherie der Läppchen. Zudem trat noch die *trübe Schwellung* hinzu. Die *Kupffer'schen*

3. Tier			4. Tier		
Gewicht	Tägliche Zufuhr	Ammon. amygd. pro kg. Gew.	Tag	Gewicht	Tägliche Zufuhr
1.880 kg.	0.75 gr.	*0.4 gr.*	1.	1.730 kg.	0.69 gr.
1.795 kg.			2.	1.780 kg.	
				Bilirubin : negativ	
1.810 kg.			3.	1.860 kg.	
1.840 kg.	1.10 gr.	*0.6 gr.*	4.	1.830 kg.	1.10 gr.
Bilirubin : negativ					
1.820 kg.			5.	1.860 kg.	
1.800 kg.			6.	1.900 kg.	
1.800 kg.	1.44 gr.	*0.8 gr.*	7.	1.950 kg.	1.56 gr.
				Bilirubin : negativ	
1.780 kg.			8.	1.880 kg.	
Bilirubin : negativ					
1.810 kg.	1.63 gr.	*0.9 gr.*	9.	2.050 kg.	1.85 gr.
1.760 kg.	1.76 gr.	*1.0 gr.*	10.	1.940 kg.	1.94 gr.
1.800 kg.	2.34 gr.	1.3 *gr.*	11.	1.960 kg.	2.55 gr.
Bilirubin : negativ				Bilirubin : negativ	
1.730 kg.			12.	1.810 kg.	
1.720 kg.	—		13.	1.640 kg.	
			14.	1.630 kg.	
				Bilirubin : negativ	
Tötung d. Tieres am 13. Tg.			15.	Spontantod	

Sektion : Periton. pariet. & die Bauchmuskulatur sind auffallend gerötet, ebenfalls die Muskulatur der Oberschenkel (Die Histol. Untersuchg. ergibt keinen pathol. Befund).

Magen intakt; Mucosa gerötet.

Leber makroskop. gleich aussehend wie bei den andern Tieren.

Niere zeigt keine Blutg.

Sektion : Perit. & Muskulatur o.B.

Magen : intakt; Mucosa teiweise abgehoben, Verätzung, mit vielen kleinen Blutungen.

Leber : mit gelb. Randpartieen.

Niere : Schnittfläche leicht getrübt.

Bilirubin im Herzblut : negativ

Sternzellen waren ebenfalls *verfettet*. In den Glisson'schen Scheiden sind wieder die eosinophilen Leukocyten auffallend. Die Untersuchung der Nieren ergab ebenfalls eine Schädigung (Trübe Schwellung der Hauptstücke, in einem Falle Verfettung der Schaltstücke & Schleifen), wie sie nach den klinischen Erfahrungen mit der Mandelsäuretherapie zu erwarten war.

5. Tier			6. Tier		
Gewicht	Tägliche Zufuhr	Ammon. amygd. pro kg. Gew.	Tag	Gewicht	Tägliche Zufuhr
2.210 kg.	p.66 gr.	*0.3 gr.*	1.	1.710 kg.	0.51 gr.
2.110 kg.			2.	1.710 kg.	
2.140 kg.			3.	1.830 kg.	
Bilirubin : negativ					
2.100 kg.	1.05 gr.	*0.5 gr.*	4.	1.170 kg.	0.86 gr.
2.170 kg.			5.	1.760 kg.	
				Bilirubin : negativ	
2.180 kg.			6.	1.780 kg.	
2.240 kg.	1.57 gr.	*0.7 gr.*	7.	1.880 kg.	1.32 gr.
2.180 kg.			8.	1.870 kg.	
Bilirubin : negativ				Bilirubin : negativ	
2.200 kg.	17.6 gr.	*0.8 gr.*	9.	1.800 kg.	1.44 gr.
2.195 kg.	1.98 gr.	*0.9 gr.*	10.	1.820 kg.	1.64 gr.
2.210 kg.	2.65 gr.	*1.2 gr.*	11	1.880 kg.	2.26 gr.
Bilirubin : negativ				Bilirubin : negativ	
2.100 kg.			12.	1.840 kg.	
2.100 kg.	—	*1.3 gr.*	13.	1.920 kg.	2.50 gr.
				Bilirubin : negatig	
Das Tier wird am		*1.5 gr.*	14.	1.900 kg.	2.85 gr.
13. Tg. getötet.			15.	1.940 kg.	
				Bilirubin : negativ	
			16.	1.860 kg.	
			17.	1.840 kg.	
				Das Tier wird getötet.	

Sektion : Periton. pariet. ist leicht gerötet.

Magen : intakt; Mucosa an mehreren Stellen gerötet, mit kleinen Blutungen.

Subcutan lässt sich eine auffällige Rötung feststellen.

Histol. Untersuchung d. *Niere :* Trübe Schwellung der Hauptstücke.

d. *Leber :* Leberzellen trüb geschwellt, an der Peripherie d. Läppchen leicht verfettet. Sternzellen oft verfettet.

d. *Magens :* Blutungen in d. Mucosa, Lympho- & Leukocyteninfiltrate.

Sektion : Subcutan o.B.

Magen : intakt; Schleimhaut stark gerötet, teilweise abgehoben. (Anzeichen von Ulcusbildg. ?)

Niere : unscharfe Trennung von Rinde & Mark, wahrscheinl. trübe Schwellg.

Histol. Untersuchg. d. *Leber :* Periphere Leberzellen oft feintropfig verfettet, ebenso die Kupffer'schen Sternzellen. Die Glisson'schen Scheiden enthalten manchmal eosinophile Leukocyten.

Bilirubin im Herzblut : negativ

Calcium amygdalicum :

7. Tier				8. Tier		
Gewicht	Tägliche Zufuhr	Calcium amygd. pro kg. Gewicht		Tag	Gewicht	Tägliche Zufuhr
		7. Tier	8. Tier			
1.700 kg.	0.85 gr.	0.5 gr.	0.75 gr.	1.	1.770 kg.	1.34 gr.
1.645 kg.				2.	1.680 kg	
1.620 kg.				3.	1.720 kg.	
1.650 kg.	1.24 gr.	0.75 gr.	1.0 gr.	4.	1.720 kg.	1.72 gr
					Bilirubin : negativ	
Exitus indem ein Teil der Lösung in die Lunge gelangte.				5.	1.785 kg.	
				6.	1.830 kg.	
			1.5 gr.	7.	1.885 kg.	2.83 gr.
					Bilirubin : negativ	
Sektion : Subcutan o.B.				8.	1.840 kg.	
Magen : intakt; Mucosa wenig gerötet, leicht abhebbar.			2.0 gr.	9.	1.870 kg.	3.74 gr.
			2.5 gr.	10.	1.895 kg.	4.72 gr
Leber : blutreich, makrosk. o.B.			2.5 gr.	11.	1.940 kg.	5.82 gr.
					Bilirubin : negativ	
				12.	1.890 kg.	
			3.5 gr.	13.	1.950 kg.	6.84 gr.
				14.	1.930 kg.	
				15.	1.880 kg.	
					Bilirubin : negativ	
				16.	1.900 kg.	
				17.	1.800 kg.	
					Bilirubin : negativ	
				18.	1.870 kg.	
					Das Tier wird getötet.	
					Bilirubin im Herzblut : negativ	

Sektion : Subcutan & Bauchhöhle o.B.

Magen : intakt; Mucosa nur schwach gerötet, keine Blutung. sichtbar.

Leber : blutreich.

Histol. Untersuchg. d. *Leber :* Leberzellen selten verfettet, die Sternzellen oft. In den Glisson'schen Scheiden einige eosinophile Leukoc. d. *Niere :* Hauptstücke trübe geschwellt, Schaltst. & Schleifen verfettet.

3. Bestimmung der Toxizität.

Versuche an Ratten.

Die Versuche ergaben, dass die *minimale toxische Dosis* für die *Mandelsäure* bei 0.3 *gr. pro* 100 *gr. Gewicht* liegt.

Für das *Ammonium amygdalicum* hingegen konnte eine Grenzdosis von 0.5 *gr. pro* 100 *gr. Gewicht* festgestellt werden.

Zusammenfassung

Die vorliegenden Tierversuche haben mit Deutlichkeit ergeben, dass die Mandelsäure & ihre Salze imstande sind eine Leberschädigung hervorzurufen. Diese zeigt sich in einer *Verfettung der Leberzellen* & insbesondere der *Kupffer'schen Sternzellen.* Das schädigende Agens ist hier die Mandelsäure als solche, eventuell auch die Benzoylameisensäure.

Als weitere Kontraindikation der Mandelsäuretherapie käme demnach neben der Niereninsuffizienz auch eine Leberinsuffizienz, d.h. eine Störung des Leberstoffwechsels in Frage. Bei schon vorhandener pathologisch veränderter Leber wäre die Mandelsäuretherapie gar nicht anzuwenden.

Der als Folge der Mandelsäureintoxikation auftretende Icterus könnte hämolytischer Art sein. Es ist aber auch möglich, dass bei einer schon vorhandenen Leberverfettung diese noch verstärkt würde, sodass es zu einer Kompression der Leberkapillaren käme & somit auch zum ' optischen Signal ' der Leberschädigung, wie Eppinger den Icterus bezeichnet.

Herrn Dozenten Dr. T. Gordonoff möchte ich für die Ueberlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen meinen Dank aussprechen.

Literaturnachweis

Alexander. *Lancet*, 1936, *1*, 391.
Carroll, Lewis und Kappel. *J. Amer. Med. Ass.*, 1936, *107*, No. 22, 1796.
Chaplin. *Brit. Med. J.*, 1935, 1100.
Clark. *J. Amer. Med. Ass.*, 1932, 1710.
Cook und Buchtel. *J. Amer. Med. Ass.*, 1936, No. 22, 1799.
Cubitt. *Lancet*, 1936, *1*, 396.
Eppinger. Die Leberkrankheiten.
Fuller. *Lancet*, 1933, *1*, 855.
Helmholz. *J. Amer. Med. Ass.*, 1937, 109, No. 13, 999.
Helmholz und Clark. *Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin.*, 1931, *6*, 605, 609.
Helmholz und Osterberg. *J. Amer. Med. Ass.*, 1936, *107*, No. 22, 1794.

Holling und Platt. *Lancet*, 1936, *1*, 769.
Hryntschak. *Wien. Klin. Wschr.*, No. 17, 479.
Hryntschak. *Med. Klin.*, 1937, No. 33, 1097.
Knoop. *Beitr. z. chem. Physiol. & Path.*, 1905, *6*, 150.
Kunstmann. *Munch. Med. Wschr.*, 1938, 790.
Lyon. *Lancet*, 1931, *1*, 1009.
Lyon und Dunlop. *Brit. Med. J.*, 1935, *11*, 1096.
Montenbruck. Das Verhalten d. Benzoylameisensäure & d. Mandelsäure im Organismus. *Diss.*, Kiel, 1937.
Newns und Wilson. *Lancet*, 1936, *11*, 1087.
Pribram. *Arch. f. exp. path. Pharm.*, 1904, 372.
Rosenheim. *Lancet*, 1935, *1*, 1032; *11*, 741; 1936, *11*, 1083.
Schmuck. *Klin. Wschr.*, 1937, 1122.
Schnohr. *Lancet*, 1937, *1*, 1104.
Schnohr und Johansen. Hospitalstidende, 1937, 453.
Scholz. Das Verhalten der d, l-Mandelsäure im menschl. Organismus. *Diss.*, Kiel, 1937.
Schotten. *Zeitschr. f. phys. Chemie*, 1883, *8*, 60.
Schovanec und Zadina. Prakticky lékar, 1937, No. 19, 464.
Wells. *St. Bart.'Hosp.-Rep.*, 1934, *17*, 77.